

Tert.-butyl-(7-menthyl-imidazol [1,2-A] pyridin-3-yl)-amine derivativesPatent Number: ☐ US2003022914

Publication date: 2003-01-30

Inventor(s): MAUL CORINNA (DE); GERLACH MATTHIAS (DE); HENNIES HAGEN-HEINRICH (DE); SCHNEIDER JOHANNES (DE); SUNDERMANN BERND (DE)

Applicant(s): GRUENENTHAL GMBH (US)

Requested Patent: ☐ WO0127119

Application Number: US20020117339 20020408

Priority Number (s): DE19991048434 19991008; WO2000EP09791 20001006

IPC Classification: C07D471/02; A61K31/4745

EC Classification: C07D471/04, C07D487/04, C07D513/04, C07F9/6561Equivalents: AU7419900, AU7915300, CA2386804, CZ20021241, ☐ DE19948434, ☐ EP1218378 (WO0127109), A3, B1, HU0203545, JP2003511450T, NO20021564, SK4622002, ☐ WO0127109

Abstract

A Tert.-butyl-(7-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amine derivatives of Formula I: wherein the pharmaceutically acceptable salts, methods of making and method of use, in particular for the treatment of migraine

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. April 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/27119 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 513/04,
487/04, A61K 31/435, A61P 25/00, 43/00, C07B 61/00 //
(C07D 513/04, 277:00, 235:00) (C07D 513/04, 285:00,
235:00) (C07D 487/04, 235:00, 235:00) (C07D 487/04,
235:00, 231:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09098

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. September 2000 (18.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 48 434.1 8. Oktober 1999 (08.10.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERLACH, Matthias
[DE/DE]; Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal (DE). MAUL,
Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

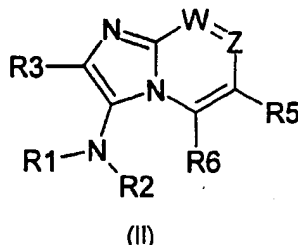
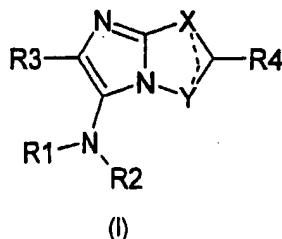
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 11. Oktober 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTANCE LIBRARY CONTAINING BICYCLIC IMIDAZO-5-YL-AMINES AND/OR BICYCLIC IMI-
DAZO-3-YL-AMINES

(54) Bezeichnung: SUBSTANZBIBLIOTHEK ENTHALTEND BICYCLISCHE IMIDAZO-5-YL-AMINE UND/ODER BICYC-
LISCHE IMIDAZO-3-YL-AMINE



(57) Abstract: The inven-
tion relates to a substance
library containing bicyclic
imidazo-5-yl-amines and/or bicyclic
imidazo-3-yl-amines of general
formula (I) or (II), to a method for
producing this substance library,
and to the use of substances from
this substance library for producing
a medicament used to treat pain.

(57) Zusammenfassung:

Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-yl-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-yl-amine der allgemeinen
Formeln (I) bzw. (II), ein Verfahren zur Herstellung dieser Substanzbibliothek sowie die Verwendung von Substanzen aus dieser
Substanzbibliothek zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

WO 01/27119 A3

Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-yl-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-yl-amine

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-yl-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-yl-amine, ein Verfahren zur Herstellung dieser Substanzbibliothek sowie die Verwendung von Substanzen aus dieser Substanzbibliothek zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.
- 10 Für einzelnen Verbindungen insbesondere aus der Klasse der Imidazo-3-yl-amine sind interessante pharmakologische Eigenschaften bekannt. So werden einzelne Imidazo[1,2-a]pyridine als den Blutdruck senkende Wirkstoffe (GB-B-1,135,893), als Anthelminthika und Antimykotika (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) und als antisekretorische Wirkstoffe zur
- 15 Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (EP-A-0 068 378) beschrieben. Eine Wirkung einzelner Imidazopyridine gegen entzündliche Erkrankungen insbesondere des Magens beschreiben auch EP-A-0 266 890 und J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046. Weitere, für einzelne Vertreter aus der Klasse der Imidazo-3-yl-amine beschriebene pharmakologische
- 20 Wirkungen sind antibakterielle Eigenschaften (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), antivirale Eigenschaften (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) sowie die Wirkung als Benzodiazepin-Rezeptor Antagonist (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).
- 25 Einzelne Vertreter aus der Klasse der bicyclischen Imidazo-5-yl-amine sind in der EP-A-0 518 033 offenbart. Die entsprechenden Verbindungen sind als starke Angiotensin-Antagonisten beschrieben, die in Arzneimitteln zur Behandlung von Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck eingesetzt
- 30 werden können.

Angesichts dieser interessanten Wirkungen bestand ein großes Interesse, eine Vielzahl von unterschiedlichen Imidazo-3-yl-aminen und Imidazo-5-yl-aminen zur Verfügung zu haben, um daraus den optimalen Wirkstoff für eine bestimmte Indikation zu ermitteln und gegebenenfalls zu prüfen, ob diese
5 Verbindungen auch noch auf weiteren Gebieten eine interessante Wirksamkeit zeigen.

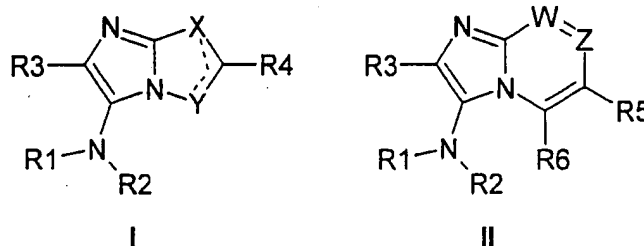
Dementsprechend wurde auch versucht, eine große Zahl von unterschiedlichen Imidazo-3-yl-aminen mittels eines standardisierten
10 („kombinatorischen“) Herstellverfahrens aus vielen unterschiedlichen Edukten parallel zu synthetisieren, um zu sogenannten Substanzbibliotheken („Libraries“) zu kommen. So beschreiben C. Blackburn et al. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472 eine Dreikomponenten-Festphasensynthese zur Herstellung von Imidazo-3-yl-aminen und in Tetrahedron Lett. 1998, 39,
15 3635-3638 eine ein Dreikomponenten-Kondensation zur Parallelsynthese von Imidazo-3-yl-aminen. Ähnlich der letztgenannten Reaktion ist die in von K. Groebke et al. in Synlett 1998, 661-663 publizierte Synthese. Eine Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von Imidazo-3-yl-aminen, mit der auch vereinzelt Imidazo-5-yl-amine hergestellt wurden,
20 beschreiben auch H. Bienayme und K. Bouzid in Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352.

Allen diesen Synthesen ist gemeinsam, daß sie nur eine begrenzte Strukturvariation in den damit erzeugten Substanzbibliotheken erlauben, da
25 bestimmte Edukte unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden können.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, eine Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-yl-amine und/oder

bicyclische Imidazo-3-yl-amine mit einer großen Variationsbreite der Struktur zur Verfügung zu stellen.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist daher eine Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-yl-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-yl-amine der allgemeinen Formeln (I) bzw. (II),



- 10 worin

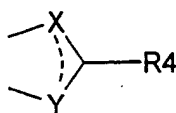
- R^1 $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_4 - C_8 -Cycloalkyl, CH_2CH_2R (R = 4-Morpholino), 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl, oder CH_2R^a , wobei R^a für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt),
 15 Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), $PO(OR'')_2$ (mit $R'' = C_1$ - C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder $Si(R^xR^yR^z)$ (mit R^x , R^y , und R^z jeweils unabhängig voneinander C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_4 - C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,
 20 R^2 Wasserstoff, COR^b , wobei R^b für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3 - C_8 -Cycloalkyl, $CH_2CH_2CO(OR')$ (mit $R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH_2R^c , wobei R^c für
 25 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder gegebenenfalls

substituiertes Phenyl steht, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e , wobei R^e für Phenyl steht, bedeutet,

- 5 R^3 C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, Chinolin, Anthracen, Phenanthren, Benzothiophen, Benzofurfuryl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furfuryl oder gegebenenfalls
10 substituiertes Thiophen bedeutet,

X CR^7 , N oder S bedeutet und Y für den Fall, daß X S bedeutet, CR^8 oder N und in allen anderen Fällen N bedeutet, wobei die Strichelung im Strukturelement

15



- bedeutet, daß in den Fällen, wo X S bedeutet, Y über eine Doppelbindung mit dem R^4 tragenden C-Atom verknüpft ist und in allen anderen Fällen eine der Gruppen X über eine Doppelbindung mit dem R^4 tragenden C-Atom
20 verknüpft ist und die jeweils andere einen zusätzlichen Wasserstoff trägt,

W CR^9 oder N bedeutet und Z CR^{10} oder N bedeutet mit der Maßgabe, daß W und Z nicht beide N bedeuten,

- 25 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , wobei R^f für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), oder

gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, SR^g , wobei R^g für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, Pyridin, Benzyl oder Fluorenyl steht, OR^h , wobei R^h für C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $CO(OR')$ ($R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) steht, $CO(OR')$ oder $CH_2CO(OR')$, wobei R' jeweils die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel I R^4 und R^8 gemeinsam eine Brücke $=CR^i-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^i=CH-CH=$ bilden, wobei R^i für H, F, Cl, Br, I oder C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel II, bei denen W CR^9 und Z CR^{10} bedeutet, R^5 und R^6 gemeinsam eine Brücke $=CR^j-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^j=CH-CH=$ bilden, wobei R^j für H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und R^i die oben angegebene Bedeutung hat.

15

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Phenylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 4-Acetamidophenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-*tert.* Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxy-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Tri-fluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl oder 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl.

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte 1-Naphthylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 4-Dimethylaminonaphthyl, 2-Ethoxynaphthyl oder 4-Methoxynaphthyl.

5 Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Pyrrolgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 2-(1-(Phenylsulfonyl)-pyrrol), 2-(N-Methylpyrrol), 2-(N-(3,5-Dichlorphenyl)-pyrrol) oder 2-(1-(4-Chlorophenyl)pyrrol).

10 Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Furfurylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 2-(5-Acetoxymethylfurfuryl), 2-(5-Methylfurfuryl), 2-(5-Nitrofurfuryl), 2-[5-(3-Nitrophenyl)furfuryl], 2-[5-(2-Nitrophenyl)furfuryl], 2-(5-Bromfurfuryl), 2-[5-(4-Chlorphenyl)furfuryl], 2-(4,5-Dimethylfurfuryl), 2-[5-(2-Chlorophenyl)furfuryl], 2-(5-Ethylfurfuryl) oder 2-[5-(1,3-Dioxalan)furfuryl].

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Thiophengruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 2-(5-Chlorthiophenyl), 2-(5-Methylthiophenyl), 2-(5-Ethylthiophenyl), 2-(3-Methylthiophenyl), 2-(4-Bromothiophenyl), 2-(5-Nitrothiophenyl), 5-(2-Carbonsäurethiophenyl), 2-[4-(Phenylethyl)thiophenyl], 2-[5-(Methylthio)thiophenyl], 2-(3-Bromothiophenyl), 2-(3-Phenoxythiophenyl) oder 2-(5-Bromthiophenyl).

25 Für den Fall, daß R^b eine substituierte Phenylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, Pentafluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Acetylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-(Trifluor-methyl)phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-

Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 3,4,5-Tri-
methoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 3-
Methoxyphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-
Methoxyphenyl, 4-(Trifluormethylphenyl, 4-*tert.* Butylphenyl, 4-Methylphenyl,
5 2-Iodphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-
Dinitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,4-
Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,3-
Difluorphenyl, 4-(Trifluormethoxy)-phenyl, 2-(Trifluormethoxy)phenyl oder 3-
(Trifluormethoxy)-phenyl.

10

Bevorzugt sind erfindungsgemäß außerdem solche Verbindungen, bei denen

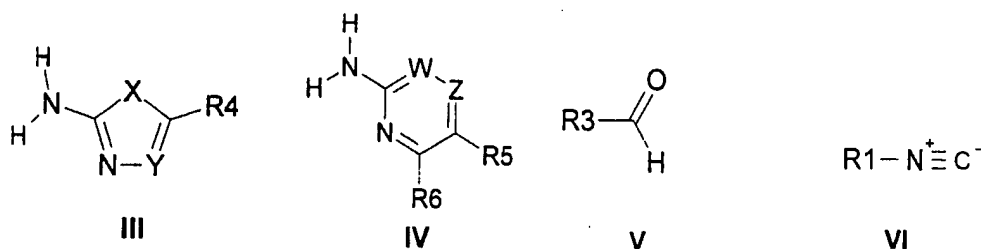
für den Fall, daß R^c eine substituierte Phenylgruppe ist, diese vorzugsweise
ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-
15 Methylphenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-
Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-
(Trifluormethoxy)phenyl, 3-Bromphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-
Tert.-Butylphenyl, 4-Fluor-phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-
Trifluormethoxy)phenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-
20 Di(trifluormethyl)-phenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Di-methylphenyl, 2,3-Dichlor-
phenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,3-Difluor-phenyl, 3-Chlor-2-fluorphenyl, 2-
Chlor-4-Fluorphenyl, 2,4-Di(Trifluormethyl)-phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-
Difluorphenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,5-Dimethylphenyl,
2,5-Difluor-phenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3,4-Dimethyl-phenyl,
25 2,3,4-Trifluorphenyl, 2,3,6-Trifluorphenyl, 2,4,5-Trifluorphenyl, 2,4,6-
Trimethylphenyl, oder Pentafluorphenyl und

für den Fall, daß R^d eine substituierte Phenylgruppe ist, diese vorzugsweise
ausgewählt ist aus der Gruppe 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-

Carboxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Methoxy-phenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Hydroxyphenyl.

Die erfindungsgemäße Substanzbibliothek ist erhältlich durch
5 Dreikomponentenreaktion aus Amidin, Aldehyd und Isonitril in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Perchlorsäure in einer automatisierten Parallelsyntheseanlage, wobei es wesentlich ist, daß die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin, Aldehyd und Isonitril zugegeben werden und die entstehenden Produkte
10 gegebenenfalls anschließend mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$ oder einem Isocyanat $R^e\text{NCO}$ umgesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Herstellverfahren für eine erfindungsgemäße Substanzbibliothek, welches in der Weise durchgeführt
15 wird, daß man Amidine mit der allgemeinen Formeln III und IV, hier insbesondere 3-Aminopyrazol-, 3-Amino-1,2,4-triazol-, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol-, 2-Aminothiazol, 2-Aminopyridin, 2-Aminopyrazin und 2-Aminopyrimidinderivate die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell
20 angeboten werden, mit verschiedensten Aldehyden V und Isonitrilen VI, die entweder kommerziell erhältlich sind oder in an sich bekannter Weise hergestellt wurden, in Gegenwart von 20%-iger Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umsetzt.

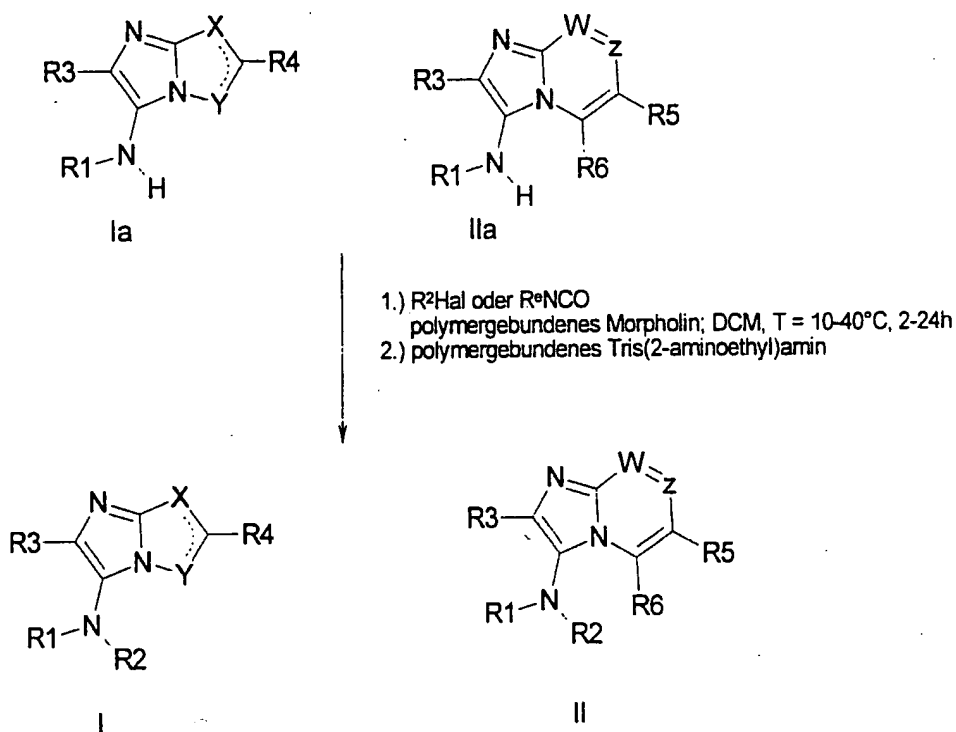


Erfindungsgemäß erfolgt die Synthese der Verbindungen in einer automatisierten Parallelsyntheseanlage in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Perchlorsäure. Damit alle Ausgangsverbindungen für die erfindungsgemäße Substanzbibliothek zur Reaktion gebracht werden können ist es dabei wesentlich, daß die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin III bzw. IV, Aldehyd V und Isonitril VI zugegeben werden. Vorzugsweise werden die Reaktionen bei einer Temperatur von 0°C bis 40°C, insbesondere bei einer Temperatur von 10°C bis 20°C durchgeführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren in der Weise durchgeführt, daß das Amidin III bzw. IV in perchlorsaurem Dichlormethan-Lösung vorgelegt und die weiteren Ausgangsverbindungen als Lösungen in Dichlormethan in der angegebenen Reihenfolge zu der perchlorsauren Dichlormethan-Lösung des Amidins gegeben werden.

Zur Herstellung von Verbindungen, in denen R² nicht Wasserstoff bedeutet, schließt sich an den zuvor beschriebenen Reaktionsschritt ein zusätzlicher Schritt an, bei dem die zuvor entstandenen Verbindungen Ia und/oder IIa, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst wurden, je nach gewünschtem Endprodukt mit einer Verbindung R²Hal, wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls

- substituierten Alkyl-, Aryl- oder Säurechlorid, oder einem Isocyanat R^oNCO in Gegenwart eines Morpholin-Harzes (z.B. Polystyrol-Morpholin der Firma Argonaut) in Dichlormethan innerhalb von 2 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen $10^{\circ}C$ und $40^{\circ}C$ gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt werden:



- Die überschüssigen Reagentien werden anschließend durch Filtration über eine Schicht mit polymergebundenem Tris(2-aminoethyl)amin (Hersteller: Novabiochem) oder 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Filtrat vorzugsweise in einer Vakuumzentrifuge aufkonzentriert.

Die Verbindungen der Formel I und II lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, 5 Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, insbesondere Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der 10 Hydrochloride eignet sich alternativ auch Trimethylsilan in wässriger Lösung.

Die erfindungsgemäße Substanzbibliothek enthält vorzugsweise mindestens 17 oder mehr Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II.

15 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Substanzbibliothek in einem Testverfahren auf biologische Wirkung als Pharmazeutikum oder Pflanzenschutzmittel, vorzugsweise in einem Testverfahren zum Auffinden analgetisch wirksamer Stoffe.

20 Bei einem entsprechenden Test einer erfindungsgemäßen Substanzbibliothek wurde überraschend gefunden, daß die Verbindungen der Bibliothek auch eine analgetische Wirkung zeigen, während bisher (Luraschi et al., Il Farmaco 1995, 50, 349-354) hierfür das Vorhandensein 25 einer Carboxylgruppe an der Position der Aminogruppe im Imidazolring als notwendig angesehen wurde.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II, in denen R^1 bis R^{10} , W, X, Y und Z die

oben angegebene Bedeutung haben, in Form der Basen oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

- 5 Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, ist auch die entsprechende Verwendung der Enantiomeren dieser Verbindungen und deren Mischungen sowie von deren mit physiologisch verträglichen Säuren gebildeten Salzen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

- Besonders bevorzugt für die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz sind erfindungsgemäß die Verbindungen *tert*-Butyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, Cyclohexyl-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, *tert*-Butyl-(2-*tert*-butyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, *tert*-Butyl-(2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, *tert*-Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, Cyclohexyl-(2-pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, (2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-phosphoramidsäure- diethylester, *tert*-Butyl-(6-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin, (2,6-Dimethylphenyl)-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-amin, (2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-(2,6-dimethylphenyl)-amin, *tert*-Butyl-(2-cyclohexyl-6-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, *tert*-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, *tert*-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, *tert*-Butyl-(5,7-dimethyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, Cyclohexyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, *tert*-Butyl-(6-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, und/oder Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-amin.
- 15
- 20
- 25

Beispiele:

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

5

Eine Substanzbibliothek wurde auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark nach folgendem Verfahren hergestellt:

10 Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurden manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Die Röhrchen wurden von Roboter 1 in den auf 15°C temperierten Reaktorblock gestellt. Roboter 2 pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu:

- 15 1.) 1 ml einer 0,1 M Amidin-Lösung + 20% HClO₄ in Dichlormethan
2.) 0,5 ml einer 0,3 M Aldehyd-Lösung in Dichlormethan
3.) 0,575 ml einer 0,2 M Isonitril-Lösung in Dichlormethan

20 Die Reaktionsgemische wurden bei 15°C in einem der Rührblöcke 660 min lang gerührt. Danach wurden die Reaktionslösungen an der Filtrations-Station abfiltriert. Die Röhrchen wurden dabei zweimal mit je 1 ml Dichlormethan und 200 µl Wasser gespült.

25 Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Dort wurden die Reaktionsgemische auf einem Vortexer jeweils mit 3 ml einer 10%igen NaCl-Lösung und 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Im Spin-Reaktor wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde optisch
30 detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurden

die Reaktionsgemische erneut mit 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Die
Lösungen wurden geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase
abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄
(granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge
5 entfernt.

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell
erworben. Jede Substanz wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

- 10 Beispielhaft werden aus der so hergestellten Substanzbibliothek die
folgenden Verbindungen genauer beschrieben:

Beispiel 1

- 15 *tert*-Butyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (1)

Verbindung 1 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-pyridin-Lösung (0.1M,
DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) *tert*-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500
ml (0.15 mmol) Cyclohexylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
20 Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 272.3(M⁺)

- 25 Beispiel 2

Cyclohexyl-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (2)

- Verbindung 2 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-pyridin-Lösung (0.1M,
30 DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500

ml (0.15 mmol) Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 230.3 (M⁺)

5

Beispiel 3

10 *tert*-Butyl-(2-*tert*-butyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (3)

Verbindung 3 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) *tert*-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Pivalaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

15

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 246.2 (M⁺)

20 Beispiel 4

tert-Butyl-(2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (4)

Verbindung 4 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) *tert*-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Thiophen-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

25

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z:272.3 (M⁺)

Beispiel 5

5

tert-Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (5)

Verbindung 5 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) *tert*-Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Pyridin-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z:267.2(M⁺)

15

Beispiel 6

Cyclohexyl-(2-pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (6)

Verbindung 6 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Pyridin-4-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 293.3(M⁺)

Beispiel 7

(2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-phosphorsäurediethyl-ester (7)

5 Verbindung 7 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Diethylisocyanomethylphosphat-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 360.2(M⁺)

10

Beispiel 8

tert-Butyl-(6-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (8)

15

Verbindung 8 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) *tert*.-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.
20 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 272.2 (M⁺)

Beispiel 9

25

In analoger Weise wie die Beispiele 1 bis 8 wurden auch folgende Verbindungen als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt:

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-amin (9)

MH+ 315.4

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin(10)
MH+ 321.4

5

tert-Butyl-(2-cyclohexyl-6-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (11)
MH+ 286.4

10

tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (12)
MH+ 281.2

tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (13)
MH+ 281.3

15

tert-Butyl-(5,7-dimethyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (14)
MH+ 294.2

Cyclohexyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (15)
MH+ 298.4

20

tert-Butyl-(6-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (16)
MH+ 280.3

25

Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-amin (17)
MH+ 267.3

Pharmakologische Untersuchungen:

30

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Äthanol und

Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

5

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

10

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung, was bei dieser Strukturklasse aufgrund bekannter Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht zu erwarten war.

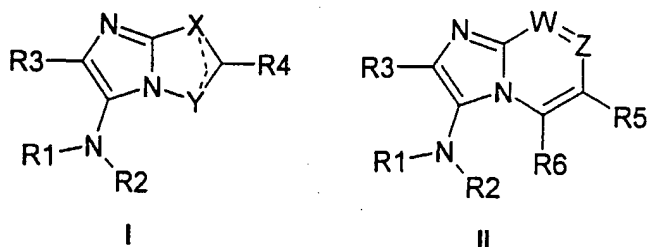
15

Die Ergebnisse der Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Beispiel	Verbindung Nr.	% Hemmung d Writhing Reaktionen 10 mg/kg i.v.
1	1	51
2	2	56
3	3	87
4	4	64
5	5	56
6	6	63
7	7	90
8	8	67
9	9	53
9	10	25
9	11	77
9	12	89
9	13	77
9	14	45
9	15	66
9	16	66
9	17	77

Patentansprüche:

1. Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-yl-amine
und/oder bicyclische Imidazo-3-yl-amine der allgemeinen Formeln I
bzw. II,



worin

R^1 $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_4 - C_8 -Cycloalkyl, CH_2CH_2R (R = 4-Morpholino, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder CH_2R^a , wobei R^a für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), $PO(OR'')_2$ (mit $R'' = C_1$ - C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder $Si(R^xR^yR^z)$ (mit R^x , R^y , und R^z jeweils unabhängig voneinander C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_4 - C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

R^2 Wasserstoff, COR^b , wobei R^b für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3 - C_8 -Cycloalkyl, $CH_2CH_2CO(OR')$ (mit $R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH_2R^c , wobei R^c für Wasserstoff, C_1 - C_8 -

Alkyl(verzweigt oder unverzweigt) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e , wobei R^e für Phenyl steht, bedeutet,

5 R^3 C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, Chinolin, Anthracen, Phenanthren, Benzothiophen, Benzofurfuryl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furfuryl
10 oder gegebenenfalls substituiertes Thiophen bedeutet,

X CR^7 , N oder S bedeutet und Y für den Fall, daß X S bedeutet, CR^8 oder N und in allen anderen Fällen N bedeutet,

15 W CR^9 oder N bedeutet und Z CR^{10} oder N bedeutet mit der Maßgabe, daß W und Z nicht beide N bedeuten,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , wobei R^f für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder
20 unverzweigt), oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, SR^g , wobei R^g für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, Pyridin, Benzyl oder Fluorenyl steht, OR^h , wobei R^h für C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes
25 Phenyl oder $\text{CO}(\text{OR}')$ ($\text{R}' = \text{C}_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) steht, $\text{CO}(\text{OR}')$ oder $\text{CH}_2\text{CO}(\text{OR}')$, wobei R' jeweils die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel I R^4 und R^8 gemeinsam eine Brücke $=\text{CR}^i$ -

CH=CH-CH= oder =CH-CRⁱ=CH-CH= bilden, wobei Rⁱ für H, F, Cl, Br, I oder C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel II, bei denen W CR⁹ und Z CR¹⁰ bedeutet, R⁵ und R⁶ gemeinsam eine Brücke =CRⁱ-CH=CH-CH= oder =CH-CRⁱ=CH-CH= bilden, wobei Rⁱ für H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und Rⁱ die oben angegebene Bedeutung hat.

2. Substanzbibliothek nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

für den Fall, daß R³ eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 4-Acetamidophenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-*tert.* Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Di-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxy-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Tri-fluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl,

für den Fall, daß R³ eine substituierte 1-Naphthylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 4-Dimethylamino-naphthyl, 2-Ethoxynaphthyl, 4-Methoxynaphthyl,

für den Fall, daß R^3 eine substituierte Pyrrolgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-(1-(Phenylsulfonyl)-pyrrol), 2-(N-Methylpyrrol), 2-(N-(3,5-Dichlorphenyl)-pyrrol), 2-(1-(4-Chlorophenyl)pyrrol),

5

für den Fall, daß R^3 eine substituierte Furfurylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-(5-Acetoxymethyl-furfuryl), 2-(5-Methyl-furfuryl), 2-(5-Nitrofurfuryl), 2-[5-(3-Nitrophenyl)furfuryl], 2-[5-(2-Nitro-phenyl)furfuryl], 2-(5-Bromfurfuryl), 2-[5-(4-Chlorphenyl)furfuryl], 2-(4,5-Dimethyl-furfuryl), 2-[5-(2-Chlorophenyl)furfuryl], 2-(5-Ethyl-furfuryl), 2-[5-(1,3-Dioxalan)furfuryl], und

10

für den Fall, daß R^3 eine substituierte Thiophengruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-(5-Chlorthiophenyl), 2-(5-Methylthiophenyl), 2-(5-Ethylthiophenyl), 2-(3-Methylthiophenyl), 2-(4-Bromo-thiophenyl), 2-(5-Nitrothiophenyl), 5-(2-Carbonsäurethiophenyl), 2-[4-(Phenylethyl)thiophenyl], 2-[5-(Methylthio)thiophenyl], 2-(3-Bromothiophenyl), 2-(3-Phenoxythiophenyl), 2-(5-Bromthiophenyl).

15

20

3. Substanzbibliothek nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

für den Fall, daß R^b eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, Pentafluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Acetyl-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-(Trifluor-methyl)phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-

25

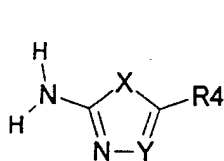
Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 3,4,5-
 Trimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 3-
 Methoxyphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-
 Methoxyphenyl, 4-(Trifluormethyl-phenyl, 4-*tert.* Butylphenyl, 4-
 5 Methylphenyl, 2-Iodphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Nitro-
 phenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3,5-
 Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-
 methylphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 4-(Trifluor-
 methoxy)-phenyl, 2-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-(Trifluormethoxy)-
 10 phenyl,

für den Fall, daß R^c eine substituierte Phenylgruppe ist, diese
 ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-
 Methylphenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxy-
 15 phenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-
 Phenoxyphenyl, 3-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-Bromphenyl, 3-
 Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-*tert.*-Butylphenyl, 4-Fluor-phenyl, 4-
 Chlorphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-Trifluormethoxy)phenyl, 3,5-
 Dimethoxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Di(trifluormethyl)-phenyl, 3,5-
 20 Difluorphenyl, 3,5-Di-methylphenyl, 2,3-Dichlor-phenyl, 2,3-
 Dimethylphenyl, 2,3-Difluor-phenyl, 3-Chlor-2-fluorphenyl, 2-Chlor-4-
 Fluorphenyl, 2,4-Di(Trifluormethyl)-phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-
 Difluorphenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,5-
 Dimethylphenyl, 2,5-Difluor-phenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-
 25 Difluorphenyl, 3,4-Dimethyl-phenyl, 2,3,4-Trifluorphenyl, 2,3,6-
 Trifluorphenyl, 2,4,5-Trifluorphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl,
 Pentafluorphenyl,

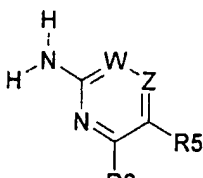
für den Fall, daß R^d eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Hydroxyphenyl.

5

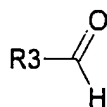
4. Substanzbibliothek, erhältlich durch Dreikomponentenreaktion aus Amidinen der allgemeinen Formel III oder IV, Aldehyden der allgemeinen Formel V und Isonitrilen der allgemeinen Formel VI



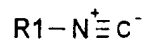
III



IV



V



VI

10

in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Perchlorsäure in einer automatisierten Parallelsyntheseanlage, bei der die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin, Aldehyd und Isonitril zugegeben werden und die entstehenden Produkte gegebenenfalls anschließend mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$ oder einem Isocyanat $R^e\text{NCO}$ umgesetzt werden, wobei die Reste R^1 bis R^5 , X, Y, W, Z und R^e die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

15

20

5. Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet daß sie mindestens 17 Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II enthält.

25

6. Verwendung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in einem Testverfahren auf biologische Wirkung als Pharmazeutikum oder Pflanzenschutzmittel.
- 5 7. Verwendung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in einem Testverfahren zum Auffinden analgetisch wirksamer Stoffe.
- 10 8. Verfahren zur Herstellung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 durch Dreikomponentenreaktion aus Amidin, Aldehyd und Isonitril, dadurch gekennzeichnet, daß die Synthese der Verbindungen in einer automatisierten Parallelsyntheseanlage in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Perchlorsäure erfolgt, wobei die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin, Aldehyd und Isonitril zugegeben werden und die entstehenden Produkte gegebenenfalls anschließend mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$ oder einem Isocyanat $R^9\text{NCO}$ umgesetzt werden.
- 15 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Amidin in perchlorsaurer Dichlormethan-Lösung vorgelegt und die weiteren Ausgangsverbindungen als Lösungen in Dichlormethan in der angegebenen Reihenfolge zu der perchlorsauren Dichlormethan-Lösung des Amidins gegeben werden.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II gemäß Anspruch 1, in denen R^1 bis R^{10} , W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in Form der Basen oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.
- 25

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen

5 *tert*-Butyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
Cyclohexyl-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(2-*tert*-butyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
10 Cyclohexyl-(2-pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
(2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-phosphoramidic acid diethyl ester,
tert-Butyl-(6-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-amin,
(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin,
15 *tert*-Butyl-(2-cyclohexyl-6-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(5,7-dimethyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
Cyclohexyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
20 *tert*-Butyl-(6-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
und/oder Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-amin
oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/09098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D513/04 C07D487/04 A61K31/435 A61P25/00 A61P43/00
C07B61/00 ///(C07D513/04,277:00,235:00),(C07D513/04,285:00,
235:00),(C07D487/04,235:00,235:00),(C07D487/04,235:00,231:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BLACKBURN C ET AL: "Parallel Synthesis of 3-Aminoimidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines by a New Three-Component Condensation"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 22, 28 May 1998 (1998-05-28), pages 3635-3638, XP004118699</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,4-6,8,9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2001

Date of mailing of the international search report

27/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/09098

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BLACKBURN C: "A Three-Component Solid-Phase Synthesis of 3-Aminoimidazo[1,2-a]azines" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 31, 30 July 1998 (1998-07-30), pages 5469-5472, XP004124091 ISSN: 0040-4039 cited in the application the whole document	1, 4-6, 8, 9
X	H. BIENAYME ET AL.: "A New Heterocyclic Multicomponent Reaction For the Combinatorial Synthesis of Fused 3-Aminoimidazoles." ANGEW. CHEM. INTL. EDN., vol. 37, no. 16, 1998, pages 2234-2237, XP000978871 cited in the application the whole document	1, 4, 8, 9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09098

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D513/04 C07D487/04 A61K31/435 A61P25/00 A61P43/00
 C07B61/00 //(C07D513/04, 277:00, 235:00), (C07D513/04, 285:00,
 235:00), (C07D487/04, 235:00, 235:00), (C07D487/04, 235:00, 231:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BLACKBURN C ET AL: "Parallel Synthesis of 3-Aminoimidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines by a New Three-Component Condensation"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 22, 28. Mai 1998 (1998-05-28), Seiten 3635-3638, XP004118699</p> <p>ISSN 0040-4039</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1, 4-6, 8, 9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. April 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/04/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scott, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BLACKBURN C: "A Three-Component Solid-Phase Synthesis of 3-Aminoimidazo[1,2-a]azines" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 31, 30. Juli 1998 (1998-07-30), Seiten 5469-5472, XP004124091 ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1,4-6,8,9
X	H.BIENAYME ET AL.: "A New Heterocyclic Multicomponent Reaction For the Combinatorial Synthesis of Fused 3-Aminoimidazoles." ANGEW. CHEM. INTL. EDN., Bd. 37, Nr. 16, 1998, Seiten 2234-2237, XP000978871 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1,4,8,9